

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina Belmac 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.  
Rosuvastatina Belmac 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG.  
Rosuvastatina Belmac 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG.  
Rosuvastatina Belmac 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina Belmac 5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica).  
Rosuvastatina Belmac 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica).  
Rosuvastatina Belmac 20 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de cálcica).  
Rosuvastatina Belmac 40 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina de cálcica).

#### Excipientes con efecto conocido

Rosuvastatina Belmac 5 mg: Lactosa anhidra (54,97 mg/comprimido) y amarillo anaranjado FCF (0,022 mg/comprimido).  
Rosuvastatina Belmac 10 mg: Lactosa anhidra (52,36 mg/comprimido) y carmoisina (laca de aluminio, 0,005 mg/comprimido).  
Rosuvastatina Belmac 20 mg: Lactosa anhidra (104,72 mg/comprimido) y carmoisina (laca de aluminio, 0,009 mg/comprimido).  
Rosuvastatina Belmac 40 mg: Lactosa anhidra (94,30 mg/comprimido) y carmoisina (laca de aluminio, 0,009 mg/comprimido).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina Belmac 5 mg: comprimidos recubiertos con película convexos estándar, redondos, naranjas, marcados con "N" en un lado y con "5" en el otro lado del comprimido.

Rosuvastatina Belmac 10 mg: comprimidos recubiertos con película convexos estándar, redondos, de color rosa claro o rosa marcados con "N" en un lado y con "10" en el otro lado del comprimido

Rosuvastatina Belmac 20 mg: comprimidos recubiertos con película convexos estándar redondos, de color rosa claro o rosa marcados con "N" en un lado y con "20" en el otro lado del comprimido

Rosuvastatina Belmac 40 mg: comprimidos recubiertos con película con forma ovalada, de color rosa claro o rosa marcados con "N" en un lado y con "40" en el otro lado del comprimido

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

#### **Tratamiento de la Hipercolesterolemia**

Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados.

#### **Prevención de Eventos Cardiovasculares**

Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular. (ver sección 5.1), como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

### 4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que debe continuar durante el tratamiento. Las dosis debe ser individualizada de acuerdo con el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente empleando las guías de tratamiento actuales.

Rosuvastatin Belmac se administra en una dosis única diaria a cualquier hora del día con o sin alimento.

#### **Tratamiento de la hipercolesterolemia**

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas (ver a continuación). Tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis, si fuera necesario (ver sección 5.1). Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores (ver sección 4.8), solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario (ver sección 4.4). Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

#### **Prevención de eventos cardiovasculares**

En un estudio de la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg una vez al día (ver sección 5.1).

#### **Población pediátrica**

Su uso en población pediátrica sólo debe llevarse a cabo por especialistas.

#### *Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad (en el estadio <II-V de Tanner):*

La dosis habitual de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios.

- En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población.
- En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg administrados por vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población.

Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos, tal y como figura en las recomendaciones pediátricas de tratamiento (ver sección 4.4).

Los niños y adolescentes se deben someter a una dieta estándar específica para reducir el colesterol antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina; esta dieta se debe mantener durante todo el tratamiento.

La experiencia en niños con hipercolesterolemia familiar homocigótica, es limitada a un número pequeño de niños de edades de entre 8 y 17 años.

Los comprimidos de 40 mg no son recomendados para el uso en población pediátrica.

#### Niños menores de 6 años de edad:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar rosuvastatina a niños menores de 6 años.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg (ver sección 4.4). No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

#### **Dosis en pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

#### **Dosis en pacientes con insuficiencia hepática**

No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, sí se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh (ver sección 5.2). En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal (ver sección 4.4).

No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

#### **Raza**

Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

#### **Polimorfismo genético**

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

### **Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía**

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg (ver sección 4.4). La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes (ver sección 4.3).

### **Tratamiento concomitante**

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rhabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

### **4.3. Contraindicaciones**

Rosuvastatina está contraindicada

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de pre-disposición a la miopatía/rhabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos.

(Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

### Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener cuidado con el uso concomitante.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis asociada a Rosuvastatina Belmac durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

### Medida de la creatina cinasa

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK  $>5 \times \text{LSN}$ , no se deberá iniciar el tratamiento.

### *Antes de iniciar el tratamiento*

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina Belmac debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de pre-disposición a rabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad  $> 70$  años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) no se deberá iniciar el tratamiento.

### *Durante el tratamiento*

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ( $>5xLSN$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5xLSN$ ), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunitaria (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Rosuvastatina Belmac y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA

reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina Belmac y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina Belmac con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.5 y 4.8).

No debe emplearse Rosuvastatina Belmac en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiolisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

### Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina Belmac debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina Belmac. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Rosuvastatina Belmac o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina Belmac.

### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

### Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con ciertos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5).

### Ácido fusídico

Rosuvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de rosuvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase aumentan la glucosa sanguínea en algunos pacientes, con un aumento en el riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados convencionales para la diabetes son apropiados. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con estatinas y por lo tanto no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia de reporte global de diabetes mellitus fue del 2,8% en el caso de la rosuvastatina y del 2,3% en el grupo placebo, sobre todo en pacientes con una glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / l.

### Población pediátrica

Para la población pediátrica de 6 a 17 años de edad tratada con rosuvastatina, el estudio del crecimiento lineal (estatura), peso, IMC (índice de masa corporal) y las características secundarias de la maduración sexual según los estadios de Tanner, se limita a un periodo de dos años. En un estudio de dos años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni maduración sexual (ver sección 5.1).

En un ensayo clínico realizado en niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10xLSN y un aumento en la frecuencia de síntomas musculares tras el ejercicio o la actividad física elevada, en comparación con lo observado en ensayos clínicos realizados en adultos (ver sección 4.8).

#### Otros

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

El recubrimiento de los comprimidos de 5 mg contiene amarillo anaranjado S (E110) y el de los comprimidos de 10, 20 y 40 mg contiene carmoisina (E122). Estos excipientes usados como agentes colorantes pueden causar reacciones alérgicas. Este medicamento puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

##### **Inhibidores de proteínas transportadoras:**

La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

##### **Ciclosporina**

Durante el tratamiento concomitante con Rosuvastatina Belmac y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3)

La administración concomitante de Rosuvastatina Belmac y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

##### **Inhibidores de la proteasa:**

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces



respectivamente en el AUC y la  $C_{max}$ . Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1)

### **Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol**

La administración concomitante de Rosuvastatina Belmac y gemfibrozilo duplicó la  $C_{max}$  y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos (ver sección 4.3 y sección 4.4). Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

### **Ezetimiba**

El uso concomitante de Rosuvastatina Belmac 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). No se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre Rosuvastatina Belmac y ezetimiba (ver sección 4.4).

### **Antiácidos**

La administración concomitante de Rosuvastatina Belmac con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Rosuvastatina Belmac. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

### **Eritromicina**

El uso concomitante de Rosuvastatina Belmac y eritromicina originó una disminución del 20% del  $AUC_{(0-t)}$  y una disminución del 30% de la  $C_{max}$  de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

### **Ácido fusídico**

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico es

necesario, el uso de rosuvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

### Enzimas del citocromo P450

Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1):** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

**Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7.1 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3.1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	↑ 2.8 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2.1 veces
Clopidogrel 300 mg carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1.9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1.6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1.5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1.4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1.4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1.4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1.2 veces**

**Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días	10 mg, dosis única	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	↔
Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días	10 mg, dosis única	↔
Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días	10 mg, 7 días	↔
Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días	20 mg, dosis única	↔
Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↔
Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días	80 mg, dosis única	↔
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%

\*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓”.

\*\*Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

### Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

#### **Antagonistas de la vitamina K**

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es deseable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

#### **Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS)**

La administración conjunta de Rosuvastatina Belmac y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Rosuvastatina Belmac y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

#### **Otros medicamentos**

##### **Digoxina:**

De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

### **Población pediátrica**

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Rosuvastatina Belmac está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han conducido estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

#### Lista tabulada de las reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y de la larga experiencia post comercialización las siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas para la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas abajo se clasifican de acuerdo a la frecuencia y a la clase órgano sistema (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia en: Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); Muy raras ( $< 1/10,000$ ); Frecuencia no conocida (no se puede establecer en función de los datos disponibles).

**Tabla 2 Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización**

<b>Clase órgano sistema</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco Frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>No conocida</b>
<i>Trastornos de la</i>			Trombocitopeni		

<b>Clase órgano sistema</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco Frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>No conocida</b>
<i>sangre y del sistema linfático</i>			a		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			reacciones hipersensibilidad incluyendo angioedema.		
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					Depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, Mareos			Polineuropatía, pérdida de memoria	Neuropatía periférica Alteraciones del sueño (incluyendo insomnia y pesadillas)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					Tos, Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal		Pancreatitis		Diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Aumento de las transaminasas hepáticas	Hepatitis, Ictericia	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito, Rash y Urticaria			Síndrome de Stevens-Johnson
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia		Miopatía (incluyendo miositis) y Rabdomiolisis	Artralgia	Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario Trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con ruptura.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Hematuria	

Clase órgano sistema	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Ginecomastia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia				Edema
<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de los factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5.6$ mmol/l, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , triglicéridos elevados, historia de hipertensión).					

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

#### Efectos renales:

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en  $<1\%$  de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento. Una revisión de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización no ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la enfermedad renal aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

#### Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiolisis con o sin fallo renal agudo en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

#### Efectos hepáticos:

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).
- La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) son

mayores con la dosis de 40 mg.

### **Población pediátrica**

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina  $>10 \times \text{LSN}$  y aumento en la frecuencia de síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, en comparación con lo que se observó en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10A A07

#### Mecanismo de acción

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

#### Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA-I (ver Tabla 3). Rosuvastatina Belmac también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

**Tabla 3 Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)**

Dosis	N	LDL-C	C-Total	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5

40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0
----	----	-----	-----	----	-----	-----	-----	---

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

### Eficacia clínica y seguridad

Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con Rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de Rosuvastatina según un diseño de escalada de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras la escalada de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un 33% de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3mmol/l) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a Rosuvastatina 20 -40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que Rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver sección 4.4).

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica (medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea, CIMT: "Carotid Intima Media Thickness") se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año; (p no significativa)) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; (p<0.0001)) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y no representa la población diana de Rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg sólo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular (ver sección 4.2).



En el estudio denominado “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin (JUPITER)” (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Un Ensayo de Intervención para Evaluar Rosuvastatina), se evaluó el efecto de la rosuvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores en 17.802 hombres ( $\geq 50$  años de edad) y mujeres ( $\geq 60$  años de edad).

Los participantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a placebo ( $n=8.901$ ) o rosuvastatina 20 mg una vez al día ( $n=8.901$ ) y se les realizó un seguimiento de duración media de 2 años.

La concentración de colesterol LDL disminuyó un 45% ( $p<0,001$ ) en el grupo con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo.

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial  $> 20\%$  en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio ( $p=0,028$ ) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de eventos fue de 8,8 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo ( $p=0,193$ ). En un análisis a posteriori del subgrupo de sujetos de alto riesgo (un total de 9.302 pacientes) con un riesgo inicial en la escala SCORE de  $\geq 5\%$  (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años de edad) hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio ( $p=0,0003$ ) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de acontecimientos fue de 5,1 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo ( $p=0,076$ ).

En el ensayo JUPITER un 6,6% de los pacientes con rosuvastatina y un 6,2% de los pacientes con placebo interrumpieron el uso de la medicación del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una interrupción del tratamiento fueron: mialgia (0,3% rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% rosuvastatina, 0,03% placebo). Las reacciones adversas más comunes con una frecuencia mayor o igual a placebo fueron infección del tracto urinario (8,7% rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% rosuvastatina, 6,6% placebo).

#### Población pediátrica

En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas ( $n=176$ , 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina ( $n=173$ , 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10-17 años de edad (estadio de Tanner II-V y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 ó 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente, todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. En el estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenían entre 10-13 años de edad y aproximadamente el 17%, 18%, 40% y 25% estaban en los estadios de Tanner II, III, IV y V respectivamente.

El C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación con un 0,7% con placebo.

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL  $< 2,8$  mmol/l.

Tras 52 semanas de tratamiento de estudio, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (sección 4.4). Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos del medicamento.

También se estudió la rosuvastatina en un ensayo abierto de 2 años de duración, con el objetivo de titular la dosis, en 198 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 6 a 17 años de edad (88 varones y 110 mujeres, estadio Tanner <II-V). La dosis de inicio para todos los pacientes fue de 5 mg de rosuvastatina una vez al día. Los pacientes de 6 a 9 años de edad (n=64) pudieron titular hasta una dosis máxima de 10 mg una vez al día y pacientes de 10 a 17 años de edad (n=134) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Después de 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, la reducción porcentual media de mínimos cuadrados del valor basal en el colesterol-LDL fue de -43% (valor de basal: 236 mg/dL, Mes 24: 133 mg/dL). Para cada grupo de edad, las reducciones porcentuales de mínimos cuadrados de los valores basales en el colesterol-LDL fueron -43% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), -45% (valor basal: 234 mg/dL, Mes 24: 124 mg/dL), y -35% (valor basal: 241 mg/dL, Mes 24: 153 mg/dL) en los grupos de edad de 6 a <10, de 10 a <14, y de 14 a <18, respectivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg y 20 mg también lograron variaciones medias estadísticamente significativas del valor basal para las siguientes variables secundarias de lípidos y lipoproteínas: C-HDL, CT, C-no-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uno de estos cambios fueron en la dirección de mejora en la respuesta de los lípidos y se mantuvieron durante 2 años.

No se detectó efecto sobre el crecimiento, peso, IMC o maduración sexual después de 24 meses de tratamiento (ver Sección 4.4).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rosuvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, dislipidemia primaria combinada (mixta) y en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción:**

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

### **Distribución:**

La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

### **Biotransformación:**

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina,

mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

#### **Eliminación:**

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

#### **Linealidad:**

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

#### **Poblaciones especiales:**

##### **Edad y sexo:**

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dislipemia (ver “Población pediátrica” más adelante).

##### **Raza:**

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la C<sub>max</sub> en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la C<sub>max</sub>. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes caucásicos y de raza negra.

##### **Insuficiencia renal:**

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

##### **Insuficiencia hepática:**

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

##### **Polimorfismos genéticos:**

La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

### **Población pediátrica:**

Dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10-17 o 6-17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un periodo de 2 años.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos muestran que de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (Avicel PH-112)  
Crospovidona (Tipo A) (Kollidon CL)  
Lactosa anhidra  
Povidona (PVP K-30)  
Estearato fumarato sódico (PRUV)

#### Recubrimiento

Rosuvastatina Belmac 5 mg comprimidos recubiertos con película.

#### **Opadry II 85F23426 Naranja**

(Alcohol polivinílico) – parcialmente hidrolizado  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350 (polietilen glicol)

Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)  
FCF amarillo ocaso (E110, FD&C Amarillo #6)

Rosuvastatina Belmac 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película.

### **Opadry II 85F24155 Rosa**

(Alcohol polivinílico) – parcialmente hidrolizado  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350 (polietilen glicol)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Carmoisina (E122, laca de aluminio)  
Indigotina (E132, Indigo carmín laca de aluminio FD&C azul #2)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Rosuvastatina Belmac 5 mg comprimidos recubiertos con película.  
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Rosuvastatina Belmac 10, 20 y 40 mg comprimidos recubiertos con película.  
No conservar a temperatura superior a 30°C.

Mantener el blister en la caja de cartón para protegerlo de la luz y la humedad

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de PVC/PVAC/<Aluminio-OPA/ Aluminio /PVC envasadas en cajas.  
Tamaño de envase: 14, 14x1, 15, 15x1, 20, 20x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100 y 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma, S.L.U.  
C/ Anabel Segura, 11 - Edificio Albatros B, 1ª planta.  
28108 – Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2017